

BCL-2 ファミリーを標的とした小細胞肺癌治療

著者名	山内 茜
雑誌名	東京女子医科大学雑誌
巻	87
号	1-2
ページ	45-45
発行年	2017-04-25
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031687

doi: http://doi.org/10.24488/jtwmu.87.1-2_45

平成 28 年度東京女子医科大学医学部・基礎系教室研究発表会

日 時：平成 28 年 12 月 22 日（木）13：00～17：00

場 所：東京女子医科大学 臨床講堂 I

主 催：基礎医学系教授会

1. BCL-2 ファミリーを標的とした小細胞肺癌治療 (病理学 (第二)) 山内 茜
2. Yeast Two-Hybrid を用いた相互作用分子の探索 (薬理学) 大森 勉
3. 網膜傷害後の Müller グリアの細胞周期進入と DNA 損傷応答 (解剖学) 蔭池かおり
4. 内科共通クラークシップ導入とその評価の検討 (医学教育学) 村崎かがり
5. わが国における青年の携帯電話利用状況と脳腫瘍罹患率との関連 (衛生学公衆衛生学 (二)) 佐藤康仁
6. 法医学での DNA 解析による個人識別に利用可能な SNPs の探索 (法医学) 町田光世
7. 接触型シグナル伝達のもたらす位置情報が心外膜・冠動脈前駆体の心臓への移動を制御する (生物学) 石井泰雄
8. 侵害刺激強度による逃避行動の最適化とその神経メカニズム (生理学 (第二)) 若林沙耶香

1. BCL-2 ファミリーを標的とした小細胞肺癌治療

(病理学 (第二)) 山内 茜

小細胞肺癌は肺癌全体の約 15～20% を占める非常に悪性度の高い癌である。化学療法や放射線療法に対する感受性が高いが、多くの場合再発が問題となっており、新たな治療法の開発が待たれている。興味深いことに、小細胞肺癌はアポトーシス抑制因子 BCL-2/BCL-X_L の阻害薬 ABT-263 に対して高い感受性を示すことが報告され、その臨床応用に期待が集まった。しかしながら、ABT-263 の臨床試験の結果はその有効性を支持するものではなく、併用治療の必要性を示すものであった。本研究では、ABT-263 耐性の克服を目指し、ABT-263 のアポトーシス活性を促進可能な薬剤のスクリーニングを行った。1069 種類の薬剤を含む 2 種類の薬剤ライブラリーを用いたスクリーニングの結果、doxorubicin を含むアントラサイクリン系薬剤および, dinaciclib を含む CDK 阻害薬を同定した。実際に、doxorubicin および dinaciclib は、ABT-263 との相乗作用により、ABT-263 耐性を示す複数の小細胞肺癌細胞株のアポトーシスを効率的に誘導した。それらの薬剤の主要な作用標的は、ABT-263 によって阻害されない、アポトーシス抑制因子 MCL-1 であり、その発現を転写レベルで抑制することが判明した。本発表では BCL-2 ファミリーを標的とした新たな小細胞肺癌の治療戦略について議論したい。

Tutomu OMORI

The Yeast Two-Hybrid (Y2H) system is one of the methods for analyzing protein-protein interactions. The protein of interest is called as the bait. The fusion protein, such as hunted unknown protein, is called as the prey. If the bait and the prey have intermolecular interaction, they transcript several reporter genes and result in growth the yeast on the selective mediums. Based upon those results, we identify positive, negative, and false-positive clones. While the Y2H can successfully recognize true protein-protein bindings, it also hunts a number of false-positives. The distinction between positives and false-positives has been the toughest challenge in this system. Thanks to individual researchers and many manufactures, protocols and commercial products are easily available nowadays. Not only following those protocols, but we simultaneously have tried some verification and interlaced various methods. Those processes could be miscellaneous and sometimes lead the screenings to devastating end. However, a major reason we keep try screening is that the Y2H system is a mixture of good and bad and there is always a possibility to find a new, unknown binding partner. Although the system is not perfect, we have used this strategy as to reveal the molecular mechanisms of cancer metastasis and so far. Several papers are already published and some are still working. Considering a time and effort, the Y2H system may be difficult as a

2. Searching for interactive molecules using the Yeast Two-Hybrid system

(Department of Pharmacology)